Toxikologische Studien

über das

Hydrocotarnin.

Inaugural-Dissertation

welche

unter Zustimmung der hochlöblichen medicinischen Facultät zu Marburg

zur

Erlangung der Doctorwürde

in der

Medicin, Chirurgie und Geburtshülfe

einreicht und

am 10. August 1872

öffentlich vertheidigen wird

Ferdinand August Falck
aus Marburg.

MARBURG.
Schnellpressendruck von C. L. Pfeil.

Herrn Dr. Otto Hesse,

dem

um die Kenntniss der Alkaloide und anderer chemischer Verbindungen hochverdienten Naturforscher

widmet

diese Blätter als Zeichen grösster Hochachtung

der Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554412_0183

Einleitung.

Gegen Ende November 1871 überraschte einer der hervorragendsten Forscher auf dem Gebiete der Chemie der Alkaloide, Herr Dr. Otto Hesse in Feuerbach meinen Vater durch Zusendung einer kleinen Probe von Hydrocotarnin, eines im Opium präexistirenden und im vorigen Jahre erst entdeckten Alkaloides. Dass dasselbe nicht dazu bestimmt sein sollte in der Sammlung des hiesigen pharmakologischen Instituts aufgestellt zu werden, hätte selbst dann mit Bestimmtheit angenommen werden dürfen, wenn der Herr Zusender über den Zweck der Zusendung auch nicht die geringste Andeutung gegeben hätte. Er sprach aber die Hoffnung aus, dass die Hingabe des Alkaloids in die Hände des Addressaten „zu interessanten Resultaten führen" würde. Da mein Vater um die Zeit, als das Alkaloid hier anlangte, als Mitglied einer Commission zur Ausarbeitung der Reichspharmakopoe mit andern dringenden Arbeiten beschäftigt war, so konnte das Studium der Wirkungen des Alkaloids nicht so schnell, als er sonst gewünscht hätte, durchgeführt werden. Nach einer Benachrichtigung des Herrn Dr. Hesse wurde das Alkaloid bis zur Erledigung der Pharmakopöarbeiten aufbewahrt, dann aber zu Thierversuchen verwendet. Die Anstellung des grössten Theils der Versuche wurde mir überlassen. Nur einige wenige Controlversuche führte mein Vater selbst aus. Eine zweifache

Besprechung der gewonnenen Resultate wollte mein Vater nicht zulassen. Ich komme desshalb dem Wunsche desselben nach und bespreche sämmtliche hierorts mit dem Hydrocotarnin an lebenden Thieren angestellten Versuche in diesen Blättern. Die Zahl derselben ist leider nicht gross, weil nur wenige Gramm des Alkaloids zur Prüfung überlassen werden konnten. Das Alkaloid aber selbst darzustellen, dazu fehlte mir so gut wie Alles. Es sind dazu höchst bedeutende Mengen von Opium, bez. von Mutterlauge der Morphinfabrication, sehr geräumige Geräthschaften und grosse Locale nöthig. Ueber alles dieses habe ich nicht zu verfügen. Ich musste mich desshalb darauf beschränken, den geringen Vorrath des Alkaloids bei Thieren zu verbrauchen und mit der Verwendung des Restes die Arbeit zu schliessen. Ich hebe dies ausdrücklich hervor, weil man sicher bemerken wird, dass die Arbeit der Vollendung entbehrt.

Ich werde in Folgendem Folgendes besprechen:

Zunächst möchte ich eine Uebersicht der zur Zeit gekannten Mohnstoffe, oder besser ausgedrückt, der zur Zeit gekannten Opiumstoffe geben. Man wird daraus ersehen, dass die als Opium bezeichnete Waare ein äusserst stoffreiches Gemenge darstellt, dessen Wirkung wegen der grossen Zahl der Componenten ausserordentlich schwer zu erklären ist. Aber je sorgsamer die chemischen Factoren des Opiums studirt werden, um so mehr Licht wird über die Natur und Wirkung der ganzen Waare verbreitet. Weiterhin möchte ich mich dazu bestimmen eine genaue Characteristik des Hydrocotarnins zu geben. Ich glaube den geneigten Leser über die Eigenschaften des Alkaloids, mit dem ich experimentirte, nicht im Unklaren lassen zu dürfen. Endlich werde ich die Resultate der im pharmakologischen Institute mit dem Hydrocotarnin angestellten Thierversuche möglichst gedrängt und übersichtlich vorführen Ich hoffe dabei den Thatsachen die strengste Rechnung tragen zu können und nur solche Schlüsse anzuführen, die aus den gewonnenen Thatsachen streng sich ergeben.

I. Uebersicht der zur Zeit gekannten Opiumstoffe.

Der Wunsch, die chemische Constitution des Opiums einem rationellen Verständnisse entgegen zu führen, ist sehr alt und zur Lösung dieser Aufgabe geschah im vorigen Jahrhundert und in der frühern Zeit so viel, dass Gehlen im Jahre 1803 es wagen durfte, einen 48 Seiten starken Journalaufsatz*) drucken zu lassen, der den Zweck hatte, den damaligen Zustand der chemischen Kenntnisse des Opiums zu schildern. Er wurde für so reich angesehen und war doch, wie wir jetzt wissen, über die Maassen dürftig. Auch Bucholz, der um dieselbe Zeit das Opium einer viel belobten s. g. quantitativ-chemischen Analyse unterstellte, wusste vom eigentlichen Wesen, von der chemischen Constitution der in Rede stehenden Waare so gut wie nichts. Erst Friedrich Sertürner, der Einbecker Apotheker, zeigte sich der schwierigen Aufgabe gewachsen. Ihm gelang es ausser der Meconsäure auch noch das Morphin abzuscheiden und mit der Isolirung des letzteren Stoffes den Typus einer neuen Klasse organisch-chemischer Verbindungen, der s. g. Alkaloide hinzustellen. Im Jahre 1817 überzeugte er die chemische Welt, dass das, was er schon früher als „schlafmachendes Princip" öffentlich besprochen hatte, eine dem *Ammoniak analoge zur Bindung von Säuren befähigte organisch-chemische Verbindung* sei. Die Bresche in die Festung der chemischen Constitution des Opiums war damit gelegt. Die endliche Einnahme derselben konnte schon damals sicher verkündet werden. Während der letzten 50 Jahre erwies sich das Opium unter der Arbeit von Sertürner, Robiquet, Pelletier, Dublanc, Couërbe, Hinterberger, Georg Merck, Smith und Otto Hesse als eine reiche Fundgrube der interessantesten Stoffe. Wir kennen jetzt nicht weniger als 17 Alkaloide und 2 organische Säuren als chemische Integrale des Opiums. Auch die Aschenbestandtheile und die s. g. allgemeiner verbreiteten Stoffe der genannten Waare wurden fleissig studirt.

*) Bemerkungen über den jetzigen Zustand unserer Kenntnisse vom Opium. Berl. Jhrb. d. Pharm. IX. 168 etc.

Die Liste der bis jetzt bekannten Opiumstoffe bietet folgende Namen und Formeln:

A. Stoffe, deren Vorkommen nicht auf das Opium beschränkt ist. Opiumstoffe im weitern Sinne.

1. Wasser: H_2O.
2. Aschenbestandtheile:

   K.
   Na.
   Ca.
   Mg.
   Fe.
   P_2O_5.
   Cl.
   SO_3.
   SiO_2.
3. Cellulose: $C_6H_{10}O_5$.
4. Opiumwachs, von O. Hesse genauer untersucht:
   a. Cerotinsaures Cerotyloxyd (Cerotin):

   $$O \begin{cases} C_{27}H_{55} \\ C_{27}H_{53}O. \end{cases}$$

   b. Palmitinsaures Cerotyloxyd:

   $$O \begin{cases} C_{27}H_{55} \\ C_{16}H_{32}O. \end{cases}$$

5. Traubenzucker: $C_6H_{12}O_6$.
6. Milchsäure (Thebolacticsäure) von F. und H. Smith entdeckt, von Bucharan als mit der Gährungsmilchsäure völlig identisch nachgewiesen: $C_3H_6O_3$.
7. Bassorin: $C_6H_{10}O_5$.
8. Gummi: $C_{12}H_{20}O_{10} + H_2O$.
9. Albumin.

B. Stoffe deren Vorkommen nur auf das Opium bezw. den Mohn beschränkt ist. Opiumstoffe im engern Sinne. Wesentliche Bestandtheile des Opiums.

A. Alkaloide:

1. Morphin, von Sertürner entdeckt und 1817 als Alkaloid hingestellt. — Jetzige Formel: $C_{17}H_{19}NO_3$.

2. Narcotin, 1817 von Robiquet als organische Base erkannt. — J. F.: $C_{22}H_{23}NO_7$.
3. Codeïn, von Robiquet entdeckt und 1832 zuerst besprochen. — J. F.: $C_{18}H_{21}NO_3$.
4. Thebaïn, von Pelletier am 24. December 1832 zuerst besprochen, in der Fabrik dieses Chemikers entdeckt. — J. F.: $C_{19}H_{21}NO_3$.
5. Narceïn, von Pelletier 1833 entdeckt. — J. F.: $C_{43}H_{29}NO_9$.
6. Pseudomorphin, von Pelletier 1835 entdeckt, später vielfach bezweifelt, bis O. Hesse 1867 alle darüber gehegten Bedenken beseitigte und das Alkaloïd gewissermaassen wieder entdeckte. — J. F.: $C_{17}H_{19}NO_4$.
7. Papaverin, 1848 von G. Merck zuerst besprochen. — J. F.: $C_{21}H_{21}NO_4$.
8. Kryptopin, von F. und H. Smith entdeckt und 1867 zuerst zur Sprache gebracht. Formel: $C_{21}H_{23}NO_5$.
9. Opianin von Hinterberger entdeckt und 1851 publicirt. $C_{33}H_{36}N_2O_{10}$.
10. Metamorphin, von Wittstein publicirt.

Die folgenden Alkaloide wurden alle während der letzten Jahre von Otto Hesse entdeckt und meisterhaft untersucht:

11. Codamin $C_{20}H_{25}NO_4$.
12. Hydrocotarnin $C_{12}H_{15}NO_3$.
13. Lanthopin $C_{23}H_{25}NO_4$.
14. Laudanin $C_{20}H_{25}NO_4$.
15. Laudanosin $C_{21}H_{27}NO_4$.
16. Meconidin $C_{21}H_{23}NO_4$.
17. Protopin $C_{20}H_{19}NO_5$.

Derivate der hier angeführten Alkaloide sind folgende organische Basen und Säuren:

a. Cotarnin, von Wöhler 1844 entdeckt: $C_{12}H_{13}NO_3$.
b. Opiansäure von Wöhler und Liebig 1842 entdeckt: $C_{10}H_{10}O_5$.

c. Hemipinsäure, von Wöhler 1844 entdeckt: $C_{10}H_{10}O_6$.

d. Apomorphin, von Matthiessen und Wright 1869 entdeckt: $C_{17}H_{17}NO_2$.

e. Oxymorphin von Schützenberger 1856 entdeckt.

f. Thebenin von Otto Hesse 1869 entdeckt: $C_{19}H_{21}NO_3$.

g. Thebaïcin von Otto Hesse 1869 entdeckt.

h. Chlorocodid von Matthiessen und Wright 1869 entdeckt: $C_{18}H_{20}ClNO_2$.

B. Organische Säuren:

Meconsäure von Sertürner 1804 entdeckt: $C_7H_4O_7$.

C. Indifferente organische Stoffe:

Meconin (Opianyl.) von Dublanc 1836 zuerst bemerkt, von Couërbe zuerst rein dargestellt, von Anderson unter den Oxydationsproducten des Narcotins nachgewiesen: $C_{10}H_{10}O_4$.

Ausser diesen Stoffen kommen im Opium noch andere ungenügend characterisirte vor, welche frühere Analytiker mit den nichtssagenden Namen Harz, Caoutschuk u. s. w. belegten.

Bei der Musterung der vorgeführten Liste der zur Zeit gekannten Opiumstoffe muss man wohl einsehen, dass das Opium ein Gemenge zahlreicher zum Theil höchst interessanter Stoffe ist. Da nicht alle aufgeführten Stoffe in jedem Opiumkuchen, nicht in jeder Kiste Opium vorkommen, sondern einzelne auch fehlen können und erwiesenermassen auch gefehlt haben, so ist es gerechtfertigt, das Opium ein Gemenge wechselnder Stoffe zu nennen. Verfolgt man die quantitativen Verhältnisse der in die Liste aufgenommenen Stoffe, so überzeugt man sich bald, dass auch diese sehr variiren. Man darf somit das Opium als ein *wechselndes Gemenge wechselnder Stoffe* bezeichnen.

Ueber das Studium der Wirkung des Opiums kann nach dem hier Vorgetragenen kein Zweifel sein. Wer wie Boecker*)

*) Zeitschr. f. Erfahrungsheilkunst. IV. 1. Heft S. 1—80. Berlin 1851.

durch Darreichung und Einverleibung einer beliebigen Sorte von Opium purum die Wirkung dieser Drogue aufklären zu können glaubt, der zeigt damit, dass er weder das Wesen der Drogue, noch die Wege zur Klarstellung der Wirkung des Opiums begriffen hat. Unzweifelhaft ist das Studium der Wirkung des Opiums so zu betreiben. Die in die vorstehende Liste aufgenommenen chemischen Integrale der Drogue sind chemisch-rein darzustellen und an Thieren und Menschen zu experimentiren. Geschieht das, so erhalten wir eine Kenntniss zunächst zwar nicht vom Opium, aber von den chemischen Factoren desselben. Ist diese Kenntniss bis zu einer gewissen Grösse gekommen, dann wird auch das Opium selbst zu berucksichtigen, an Menschen und Thieren zu experimentiren sein, aber nicht solches, dessen chemische Constitution unbekannt ist, sondern nur solches, dessen chemische Constitution ausser allen Zweifel gesetzt wurde.

Von den 17 Alkaloiden des Opiums sind bis jetzt erst einige wenige so an Thieren gepruft, dass wir eine befriedigende Kenntniss von ihrer Wirkung besitzen. Die meisten sind noch nach ihrer Wirkung zu untersuchen. Auf diese Arbeit werden die Pharmakologen sich recht gern einlassen, wenn sie von den Chemikern so unterstützt werden, wie Herr Hesse die Untersuchung der Wirkung des Hydrocotarnins veranlasste und förderte, nämlich durch Mittheilung der zu den Experimenten nöthigen Präparate. Die pharmakologischen Institute sind nicht so eingerichtet, um grossere Arbeiten zur Darstellung von Alkaloiden und andern seltnern Pflanzenstoffen zu unternehmen.

II. Einiges aus der Chemie des Hydrocotarnins.

Der Entdecker des Hydrocotarnins, Dr. Otto Hesse unterwarf dasselbe einer genauen chemischen Untersuchung und gab die Ergebnisse derselben im Verein mit den Resultaten vieler anderer Untersuchungen in den Annalen der Chemie und Pharmacie*) bekannt. Der Titel der Abhandlung ist „Beitrag

*) VIII. Supplementbd. 3. Hft. 1871. S. 262 etc.

zur Kenntniss der Opiumbasen.“ Ich entnehme aus dieser Publication nur so viel als zur Information meiner geneigten Leser nöthig ist. Ich halte diese Verständigung für um so nöthiger, als das Hydrocotarnin noch in keinem neuern Lehrbuch der Chemie besprochen wird.

Wegen der Darstellung des Hydrocotarnins muss ich auf die eben citirte Abhandlung um so mehr verweisen, als sie ziemlich umständlich ist. Ich will nur daran erinnern, was ich bereits schon hervorhob, dass die Basis aus der Mutterlauge der Morphingewinnung nach vielen Mühen endlich gewonnen wird.

Wegen der Eigenschaften des Alkaloids muss ich etwas umständlicher handeln.

Den Ausgangspunct der Darstellung des Hydrocotarnins bildet das salzsaure Salz. Dasselbe wird zunächst aus wenig Wasser umkrystallisirt, die erhaltenen Krystalle befreit man von der Mutterlauge, löst sie in Wasser wieder auf und scheidet mit Kalilauge die Basis wieder ab. Dieselbe wird mit Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wird mit Natronbicarbonatlösung gewaschen und alsdann verdunstet. Das Alkaloid scheidet sich alsdann in monoklinen Krystallen ab, welche oft beträchtliche Dimensionen annehmen.

Das Hydrocotarnin löst sich sehr leicht und farblos in Alkohol, Aceton, Chloroform, Benzin und Aether und wird aus dem letztern Lösungsmittel beim Verdunsten derselben in Krystallen erhalten.

Es schmilzt bei 50° C. zu einer farblosen Flüssigkeit, welche beim Erkalten strahlig-krystallinisch erstarrt. Auf 57° erhitzt, verlieren die Krystalle das Krystallwasser vollständig, die geschmolzene Masse bleibt beim Erkalten längere Zeit flüssig, erstarrt aber krystallinisch, sobald sie mit einer Nadel berührt wird. Auf 70° erhitzt, bleibt das Alkaloid noch farblos, bei etwa 80° wird es gelb, bei etwa 100° roth, bei 110—120° dunkelroth und zersetzt sich dann mehr und mehr. Schon bei 100° beginnt die Entwicklung weisser, nach roher Carbolsäure riechender Dämpfe.

Trotz der grossen Flüssigheit des Alkaloids kann es doch nicht bei gewöhnlichem Luftdruck unzersetzt destillirt werden.

In reiner concentrirter Schwefelsäure löst sich das Hydrocotarnin bei etwa 20° mit gelber Farbe auf. Beim Erwärmen wird die Lösung erst intensiv carmoisinroth, dann bilden sich blauviolette Streifen in derselben, bis sie schliesslich schmutzigrothviolett gefärbt ist. Ein Eisenoxydgehalt der Säure ändert diese Farbenreaction nicht. Es verhält sich somit die Base zur Schwefelsäure gerade so wie das Narcotin.

Concentrirte Salpetersäure färbt sich mit dem Hydrocotarnin gelb.

Von Kali- und Natronlauge wird das Alkaloid nicht gelöst. Wird eine wässrige Lösung des salzsauren Hydrocotarnins mit Kalilauge versetzt, so entsteht unter Abscheidung der Basis in kleinen farblosen Oeltröpfchen eine milchige Trübung der Lösung. Diese Trübung schwindet in dem Maas, als sich die amorphe Ausscheidung in farblose Prismen umsetzt.

Ammoniak erzeugt in der wässrigen Lösung des Chlorhydrats ebenfalls milchige Trübung, doch verschwindet dieselbe auf Zusatz von Ammoniak und dann beginnt in der ammoniakalischen Lösung die Abscheidung des Alkaloids in grossen farblosen, 6 seitigen monoklinen Tafeln.

Das Hydrocotarnin schmeckt anfangs bitter, später macht sich auf der Zunge ein, längere Zeit anhaltendes scharfes Brennen bemerklich. Es wird nicht von Eisenchlorid gefärbt. Seine Lösung in Alkohol bläut rothes Lacmuspapier und sättigt die Säuren vollständig.

Längere Zeit im Exsiccator gehalten, zeigen die lufttrocknen Krystalle des Hydrocotarnins keinen Verlust. Die zerriebene und gepulverte Substanz einige Zeit an der Luft gehalten und alsdann in den Exsiccator gebracht, lässt einen Verlust von 1,6% erkennen. Die Zusammensetzung des Hydrocotarnins entspricht der Formel:

$$C_{12} H_{15} NO_3 + {}^1/_2 H_2 O$$

	Verlangt:		Gefunden:
C_{12}	144	62,61	63,15
H_{16}	16	6,95	6,99
N	14	6,09	6,12
O^7_2	56	24,34	—
	230	100,00	
Aq	9	3,91	3,59

Von der wasserfreien Substanz führte Dr. Hesse 2 Analysen aus. Das eine Praparat war auf 70° C erhitzt worden und zeigte sich völlig unverändert, das andere Präparat hatte beim Erhitzen auf 100° einen Verlust von etwa 11% erlitten und sich roth gefärbt. Nichts destoweniger liessen beide Substanzen bei der Elementaranalyse ganz die Zusammensetzung des völlig unveränderten Alkaloids erkennen.

Mit dem Cotarnin hat das Hydrocotarnin eine sehr grosse Aehnlichkeit. Es unterscheidet sich vor allen Dingen durch einen grösseren Gehalt an Wasserstoff.

Die Salze des Hydrocotarnins besitzen grosse Aehnlichkeit mit denen des Cotarnins. Sie krystallisiren mit wenigen Ausnahmen äusserst schwierig, schmecken bitter und ihre Losungen färben sich mit Eisenchlorid nicht, es sei denn, dass die Säure mit diesem Reagens eine Färbung veranlasst.

Salzsaures Hydrocotarnin erhalt man, wenn die Base mit verdünnter Salzsäure neutralisirt, die Lösung auf ein geringes Volumen gebracht und lange Zeit stehen gelassen wird. Es scheidet sich alsdann das Chlorhydrat in langen weissen Prismen ab. Das Salz löst sich äusserst leicht in Wasser und Alkohol. Seine Zusammensetzung entspricht der Formel: $C_{12} H_{15} NO_3$, $H Cl + 1^1/_2 H_2 O$.

Salzsaures Hydrocotarnin-Platinchlorid. — Die wässrige Lösung des Chlorhydrats scheidet auf Zusatz von Platinsolution einen gelben amorphen Niederschlag ab, welcher sich bald in orangerothe, krystallwasserfreie Prismen umsetzt. Seine Zusammensetzung ist $(C_{12} H_{15} NO_3 HCl)_2 + PtCl_4$.

Salzsaures Hydrocotarnin-Goldchlorid. — Das salzsaure Hydrocotarnin gibt mit Goldchlorid einen braunrothen, harzigen, in Wasser wenig löslichen Niederschlag und nur dann, wenn die Lösung ziemlich verdünnt ist, gelingt es das Doppelsalz in Form von gelbbraunen Prismen und rhombischen Blättern zu erhalten.

Salzsaures Hydrocotarnin-Quecksilberchlorid ist weiss, amorph.

Jodwasserstoffsaures Hydrocotarnin erhält man durch Wechselwirkung von salzsaurem Hydrocotarnin und Jodkalium. Es schiesst in soliden, kurzen gelblichen Prismen

an, welche sich bei 18° C. in 50,6 Theilen Wasser, viel leichter aber in kochendem Wasser lösen. Das Salz enthält kein Krystallwasser und entspricht der Formel: $C_{12}H_{15}NO_3$, HJ.

Pikrinsaures Hydrocotarnin scheidet sich auf Zusatz von pikrinsaurem Kali zu wässriger Chlorhydratlösung anfangs olig ab, aber bald entstehen hübsche Prismen des Salzes, das sich in kaltem Wasser sehr schwach löst.

III. Besprechung der mit dem Hydrocotarnin an Thieren angestellten Versuche.

Zunächst dürfte von der Beschaffenheit der zu den Versuchen verwendeten Präparate zu reden sein.

Dr. Otto Hesse gewährte zu den Thierversuchen 1) eine kleine Menge aus dem sehr gut krystallisirten, jodwasserstoffsauren Salze dargestelltes, vollkommen reines, nach der oben angegebenen Formel zusammengesetztes Hydrocotarnin oder genauer gesprochen unverbundenes Hydrocotarnin und 2) einige Gramm unter geeigneter Zuleitung von Salzsäuregas aus Aether dargestelltes, wasserfreies salzsaures Hydrocotarnin. Das unter 1) angeführte Präparat wurde von mir so benutzt, dass es vor jeder Application am Versuchsthiere mit verdünnter Salzsäure gelöst und in salzsaures Hydrocotarnin verwandelt wurde.

Die folgende Uebersichtstafel lässt über die Intensität der Wirkung des Hydrocotarnins keinen Zweifel. Zum vollen Verständniss der Tafel will ich noch hinzufügen, dass der Stoff in allen Versuchen in den Unterhautzellstoff applicirt wurde.

Nro. der Versuche.	Namen des Thieres.	Geschlecht.	Körpergewicht in Grm.	Salzsaures Hydrocotarnin in Grm.	Auf 1 Kilo Thier berechnet.	Erfolg,
1	Hund	männl.	3730	0,5	0,13	Starb nicht
2	Kaninchen	weibl.	1360	0,05 0,05	0,07	„ „
3	„	„	1430	0,2	0,14	„ „
4	„	„	1280	0,2	0,16	„ nach 19 Min.
5	„	männl.	1960	0,4	0,19	„ „ 47 „
6	„	weibl.	530	0,1	0,20	„ „ 16 „
7	„	„	1420	0,3	0,21	„ „ 18 „
8	„	„	1320	0,3	0,22	„ „ 27½ „
9	„	„	1730	0,4	0,23	„ „ 45 „
10	„	„	1510	0,4	0,26	„ „ 18 „
11	„	„	370	0,1	0,27	„ „ 11 „
12	„	männl.	1450	0,4	0,28	„ „ 17½ „

Das in Rede stehende Alkaloid gehört unzweifelhaft zu den stärker wirkenden Giften. Eingeführt in genügender Menge in den Unterhautzellstoff eines Kaninchens tödtet es in verhältnissmässig kurzer Zeit. Dass damit auch andere Thiere getödtet werden können, mag ich nach den an den Kaninchen gemachten Beobachtungen nicht bezweifeln. Für die Richtigkeit dieser Behauptung vermag ich zwar keine weitern an Saugethieren angestellten Versuche vorzuführen, aber die Analogie der Organisation des Kaninchen mit andern Säugethieren spricht zu Gunsten der ausgesprochenen Vermuthung. Hatte ich grössere Mengen von Hydrocotarnin zur Verfügung gehabt, so würde ich es nicht unterlassen haben auch Hunde mit grössern Mengen von Hydrocotarnin zu versehen. Ich musste aber mit dem mir gebotenen Alkaloide so umgehen, dass ich möglichst viele Intoxicationen damit hervorrief und dieses Ziel konnte nur unter Anwendung kleinerer Thiere wie die Kaninchen erreicht werden. An zahlreichen Fröschen habe ich übrigens auch das Alkaloid geprüft und auch diese vermochte ich mit zureichender Menge des Giftes zu tödten. Ich komme auf diese Intoxicationen später ausführlicher zu reden.

Wegen der Dosis letalis kann kein Zweifel aufkommen. Die 6. Columne der eben vorgeführten Tabelle besagt, wie viel

Hydrocotarnin auf jedes Kilogramm Kaninchen applicirt wurde. Die Columne hat einiges Interesse. Man darf wohl behaupten, dass jedes Kaninchen mit salzsaurem Hydrocotarnin zu tödten ist, wenn es pro Kilogramm 0,2 Gramm des erwähnten Salzes in den Unterhautzellstoff applicirt erhält. Grössere Dosen zeigen ihre grössere deletäre Kraft dadurch, dass sie rascher tödten. Die vorgeführte Tafel scheint das zwar nicht ganz zu bestätigen, aber die Zahl der in Betracht kommenden Versuche ist zu gering. Der aufgestellte Satz entspricht so sehr den allgemeinen Erwartungen, dass er trotz der scheinbaren Ausnahmen in der Tafel festgehalten werden muss.

Erhält ein gesundes Kaninchen pro Kilo nur 0,1 Gramm Hydrocotarnin subcutan applicirt, so erkrankt es zwar, aber es stirbt nicht. Auch 0,15 Gramm Hydrocotarnin reichen zur Tödtung nicht zu, wenn sie auf 1 Kilo Kaninchen subcutan beigebracht werden. Die Dosis letalis liegt, wenn nicht genau auf 0,2 Gramm, doch wohl nahe bei dieser Grösse.

Da das Hydrocotarnin einen wesentlichen Bestandtheil des Opium ausmacht, so ist die Frage gerechtfertigt, wie sich die Intensität der Wirkung des Hydrocotarnins zu der der übrigen Alkaloide des Opiums verhält. Mit Bezug hierauf habe ich zu antworten, dass mein Vater mit Thebain und Codein zahlreiche Versuche anstellte und öffentlich besprach*). Die hier vorzuführende Tafel bildet einen Auszug aus dieser Publication. Ich füge die noch nicht publicirten Ergebnisse zahlreicher mit Morphin im hiesigen pharmakologischen Instistut angestellter Versuche zu, weil dadurch die Vergleichung erst den rechten Werth erhält. Die Gifte wurden auch hierbei subcutan applicirt.

*) Deutsche Klinik, Jhrgg. 1869, 70 u. 71.

Nro. der Versuche.	Geschl. des Kaninchens.	Körpergewicht in Gramm.	Namen des Alkaloids.	Menge desselben in Grm.	Auf 1 Kilo Thier berechnet.	Erfolg.
1	weibl.	1260	Thebaïn pur	0,05	0,04	Starb nach 33 Min.
2	männl.	1220	„	0,05	0,041	„ „ 21 „
3	„	875	„	0,05	0,057	„ „ 9 „
4	weibl.	1730	„	0,1	0,057	„ „ 11 „
5	männl.	1680	„	0,1	0,06	„ „ $8\frac{1}{2}$ „
6	weibl.	1625	„	0,1	0,061	„ „ 20 „
7	männl.	1500	„	0,1	0,066	„ „ $16\frac{1}{2}$ „
8	„	750	„	0,05	0,066	„ „ 7 „
9	„	1470	„	0,1	0,067	„ „ 29 „
10	—	1063	Cod. mur.	0,1	0,094	„ „ 37 „
11	—	1063	„ „	0,1	0,094	„ „ 36 „
12	—	532	„ „	0,05	0,094	„ „ 36 „
13	—	532	„ „	0,05	0,094	„ „ 29 „
14	—	1000	„ „	0,1	0,1	„ „ 36 „
15	—	875	„ „	0,1	0,11	„ „ 21 „
16	weibl.	1875	Mor. sulf	1,0	0,53	„ nicht
17	„	1375	„ „	1,0	0,72	„ nach $123\frac{1}{2}$ „
18	männl.	1310	„ mur.	1,0	0,76	„ „ 165 „
19	„	1250	„ sulf	1,0	0,8	„ „ 207 „
20	weibl.	1500	„ „	1,5	1,0	„ „ 96 „
21	„	1434	„ „	2,0	1,4	„ „ 120 „

Man wird hiernach zugeben müssen, dass *das Thebaïn gefährlicher ist als das Codein*, *dieses gefährlicher als das Hydrocotarnin*, *dieses gefährlicher als das Morphin*. Dieser Ausspruch bezieht sich begreiflich zunächst nur auf Kaninchen, weil er bei diesen Thieren abstrahirt wurde. Bei andern Säugethieren wird sich aber auch der Satz bewähren.

Von den mit Hydrocotarnin getödteten Kaninchen wurden 7, (die Kaninchen No. 4, 5, 7, 8, 9, 10 und 12 der oben mitgetheilten Uebersichtstafel) bald nach dem Eintritt des Todes secirt. Ich bin desshalb im Stande die Autopsie der Hydrocotarninvergiftung unter generellen Gesichtspuncten zu besprechen.

Applicationsstelle des Giftes. Im Unterhautzellstoff eines Kaninchens (10) zeigte sich etwas ausgetretenes Blut. Es rührte daher, weil das Loch im Felle, durch welches

die Einspritzung der Giftlösung geschah, mit einem Troicart gemacht wurde. Sonst kamen Blutungen im Unterhautzellstoff nicht vor. Die Farbe war überall weiss.

Der Grad der Durchfeuchtung des Zellstoffs an der Applicationsstelle war verschieden. Bei 5 Kaninchen (4, 5, 7, 9 u. 12) war der Zellstoff etwas feuchter als sonst, was daher rührte, dass Residuen der Giftlösungen zurückgeblieben waren. Bei 2 Kaninchen (8 u. 10) erwies sich der Zellstoff „sehr feucht."

Skeletmuskeln. Sie hatten durchweg die gewöhnliche Beschaffenhit, waren theils scharlachroth, theils blassroth, theils weiss.

Hirnhäute. Ihr Verhalten war verschieden. Bei einem Thier (10) waren dieselben blutleer, bei einem (7) ziemlich blutleer, bei noch einem (12) blutreich.

Die Durchschnitte des Gehirns waren nur bei einem Kaninchen (12) mit Blutpuncten versehen, bei den übrigen nicht; es war blutleer.

Das Herz war durchweg mit schwarzem Blute erfüllt und dies wurde auf dem Tische liegend scharlachroth und gerann alsdann. Die Consistenz des Blutes war verschieden; bei 4 Kaninchen (7, 8, 9, 10) war es flüssig, bei einem (4) theils flüssig, theils geronnen. Ueberall war das Herz ausgedehnt.

Das Verhalten der Lungen war verschieden. Bei 2 Kaninchen (5 u. 12) befanden sich dieselben in der Exspirationsstellung; bei den übrigen in Inspirationsstellung. Sie waren demgemäss hier ausgedehnt. Bei 3 Kaninchen (4, 8 u. 9) zeigten die Lungen Ecchymosen. Das Colorit der Lungen war verschieden. Die von 3 Thieren (7, 8 u. 12) waren scharlachroth, die der übrigen weiss. Blutreich waren sie beim 4., 5., 7., 10. u. 12. Versuch.

Der Magen war jedesmal gefüllt und aussen weiss. Die Schleimhäute und sonstigen Häute hatten die gewöhnliche Beschaffenheit und boten nichts bemerkenswerthes.

Darm war weiss und von ähnlicher Beschaffenheit wie der Magen.

Die Leber eines Kaninchens (4) war mit Parasiten versehen, die eines andern (9) hellroth, aber doch ziemlich blutreich, die der übrigen dunkelkirschroth und blutreich.

Milz war verschieden; bei 2 Thieren (7 u. 8) war sie braun und hökerig, die eines andern (12) dunkelroth.

Nieren waren verschieden. Ein Kaninchen (9) bot blaurothe ziemlich blutleere Nieren dar, 2 andere (8 und 12) liessen ziemlich blutreiche erkennen.

Die Harnblasen waren alle durch Urin mehr weniger ausgedehnt.

Die wichtigste Veränderung, welche die Leichen der mit Hydrocotarnin vergifteten Kaninchen darboten zeigte sich im linken Herzen. Es enthielt statt scharlachrothes dunkelrothes Blut. Mit der Genese der tödtlichen Hydrocotarnin-Vergiftung steht die Umwandlung des arteriellen Blutes in venöses im innigsten Zusammenhang. Man darf aber nicht denken, dass das Aufkommen so vielen venösen Blutes nur bei der eben erwähnten Vergiftung möglich sei; das ist durchaus nicht der Fall, im Gegentheil zeigt sich dieses Phenomen bei einer Unzahl von Vergiftungen. Es kann ihm also keine specifische Bedeutung beigelegt werden.

Bei allen mit dem Hydrocotarnin an den Kaninchen und dem Hunde angestellten Versuche wurden die aufgekommenen Störungen genau protocollirt, so dass ein genauer biologischer Bericht der Hydrocotarninvergiftung erstattet werden kann. Ich glaube aber etwas Casuistik vorangehen lassen zu müssen. Ich füge deshalb hier eine Anzahl von Intoxicationsgeschichten ein. Die Nummern, unter welchen sie aufgeführt werden beziehen sich auf die oben mitgetheilte Uebersichtstafel.

IV. — 3 h. 16 m. Einspritzung einer Lösung von 0,2 Gramm Hydrocotarnin + q. s. aq. und HCl. in den Unterhautzellstoff des Rückens eines weiblichen 1280 Grm. schweren Kaninchens.

3 h. 20 m. Athmet frequenter als vorher.

32 m. Hat bis jetzt ruhig gesessen; zittert jetzt. Pupillen erweitert.

34 m. Springt aus dem Korbe auf die Erde, das Zittern wird bedeutender und geht plötzlich in Opisthotonus mit unterdrückter Respiration und geschlossenen Augen über. Herz schlägt noch.

35 m. Keine Athembewegungen mehr. Das Thier starb.

40 m. Todenstarre beginnt.

X. — 4 h. 0 m. Einspritzung einer Lösung von 0,4 Grm. salzsaures Hydrocotarnin + q. s. aq. unter die Haut eines weiblichen, 1510 Gramm schweren Kaninchens.

4 h. 6 m. Resqiration frequenter, Ohren injicirt, Pupillen weit.
10 m. Kaukampf beginnt; es kommt etwas Speichel aus dem Maul und bleibt am Kinn hängen. Allgemeines Zittern.
14 m. Spasmodisches Zusammenfahren mit Kaukampf. Dann Opisthotonus mit unterdrückter Respiration und weiten Pupillen.
15 m. Scheintodt. Das Herz schlägt noch.
18 m. Hört jetzt auf zu schlagen. Das Thier ist todt. Pupillen werden eng.

XII. — 4 h. 0 m. Einspritzung einer Lösung von 0,4 Grm. salzsaures Hydrocotarnin + q. s. aq. unter die Haut des Rückens eines männlichen, 1450 Grm. schweren Kaninchens.

4 h. 3 m. Athmet frequenter.
7 m. Pupillen werden weit.
8 m. Zittert leise.
11 m. Athmet sehr frequent; Ohren injicirt.
14 m. Opisthotonus mit unterdrückter Respiration.
15 m. Erschlaffung, scheintodt
17½ m. Todt. Pupillen werden enger.

VI. — 4 h. 28 m. Einspritzung einer Lösung von 0,1 Grm. salzsaures Hydrocotarnin + q. s. aq. unter die Haut eines weiblichen, 530 Gramm schweren Kaninchens.

4 h. 30 m Athmet frequenter.
37 m. Oefteres Zusammenfahren, Kaukampf, Kopf in die Höhe gerichtet.
38 m. Neuer Anfall von Kaukampf.
39 m. Oefteres Zusammenfahren; starker Anfall von Kaukampf.
41 m. Neuer Anfall mit Erschütterungen des ganzen Körpers, geht in Opisthotonus über; Respiration unterdrückt, Pupillen sehr weit; dann scheintodt.
44 m. Todt. Herz schlägt jetzt nicht mehr.

IX. — 3 h. 56 m. Einspritzung einer Lösung von 0,4 Grm salzsaures Hydrocotarnin + q. s. aq. unter die Haut des Rückens eines weiblichen, 1730 Grm. schweren Kaninchens, dessen Temperatur im After = 38,1° C. war.

4 h. 0 m. Athmet frequenter; Ohren injicirt, Pupillen weit.
6 m. Athmet sehr frequent; ist unruhig.
11 m. Zusammenfahren, Zittern.
12 m. Sehr frequentes Athmen; Kaukampf.
17 m. Temperatur = 38,3° C. Respiration laut hörbar.
20 m. Verliert Speichel.
28 m. Temperatur = 39,0° C.
33 m. Respiration sehr frequent, fällt auf die Seite, streckt sich öfter, schlägt mit den Beinen aus.
37 m. Temperatur = 39,3° C.
38 m. Respiration unterdrückt; scheintodt.

39 m. Vollständige Erschlaffung. Pupillen weit

40 m. Temperatur 38,7° C. Pupillen enger.

41 m. Todt.

VII. — 3 h. 21 m. Einspritzung einer Lösung von 0,3 Grm. Hydrocotarnin + q. s. aq. und HCl. unter den Rücken eines weiblichen 1420 Grm. schweren Kaninchens, dessen Temperatur = 37,6° C. war.

3 h. 22 m. Athmet frequenter.

31 m. Ist sehr unruhig, Pupillen erweitert, Respiration sehr frequent.

33 m. Liegt mit Bauch und Brust auf dem Tische, hat Zuckungen in den verschiedensten Muskelpartien; hält den Kopf noch hoch.

35 m. Respiration sehr frequent.

36 m. Fällt auf die Seite, lässt den Kopf sinken, hebt sich dann wieder auf Brust und Bauch und lässt den Kopf sinken.

37 m An verschiedenen Muskeln sind Zuckungen bemerklich, schlägt mit den Hinterbeinen öfter nach hinten aus.

39 m. Dann Kaukrampf. Respiration unterdrückt. Todt. Pupillen sehr welt. Temperatur = 36,7° C.

Schon diese Casuistik genügt, um darzuthun, dass das Bild der Hydrocotarninvergiftung nicht immer dasselbe ist. Ausser der tetanischen oder convulsivischen Form der Intoxication kann eine narkotische oder soporöse Intoxication unterschieden werden. Diese unzweifelhaft bestehende Duplicität der Hydrocotarninvergiftung erinnert uns lebhaft an die Codeïnvergiftung, welche analoge Verhältnisse darbietet. Diese Uebereinstimmung der beiden Intoxicationen fällt um so mehr auf als das Hydrocotarnin, wie ich oben dargethan habe, nach seiner Intensität der Wirkung dem Codeïn viel näher steht als dem Thebaïn.

Die Phänomenologie der Hydrocotarninvergiftung wird sich übersichtlich so darstellen lassen.

A. Tetanische Form der Vergiftung:

I. Stadium: Prodromi der Vergiftung:

Die Respiration wird zunehmend frequenter und oft hörbar, zuweilen selbst pfeifend.

Das Thier wird aufgeregt.

Leckt viel mit der Zunge.

Lässt Speichel abtropfen oder förmlichen Speichelfluss erkennen.

Die Haltung der Ohrlöffel ist verschieden, zuweilen gerathen sie in ein Agitiren.

Die Füllung der Gefässe in den Ohrlöffeln ist wechselnd, zeitweilig starke Congestion, zeitweilig Blutleere.
Die Pupillen werden allmählich oder auch plötzlich weiter.
Zunehmendes Zittern bis zum spasmodischen Zittern gesteigert.
Spasmodisches Zusammenfahren.
Schreckhafte Bewegungen.
Kaukrampf meist verbunden mit vermehrter Speichelabsonderung.

2. Stadium: Tetanus (Opisthotonus)

mit unterdrückter Respiration, mit ein oder mehreren Anfällen.
Während der Krampfpause stellt sich die Respiration wieder her aber sie bleibt genirt.

3. Stadium: Allgemeine Erschlaffung:

Scheintodt.
Nach eingetretenem Tode contrahiren sich die Pupillen.
Spontaner Abfluss des Urins.
Die Temperatur des Organismus steigt bei dieser Form der Intoxication.

B. Narcotische (soporöse) Form der Vergiftung:

1. Stadium: Prodromi.

Die Respiration wird zunehmend frequenter.
Die Pupillen werden zunehmend weiter oder auch plötzlich weit.
Die Ohrlöffel werden injicirt, das Thier agitirt mit der Zunge und wird unruhig; Zunehmendes Zittern.
Zusammenfahren.

2. Stadium: Förmlicher Narcotismus.

Niedersinken des Kopfes, die Pupillen werden ganz weit.
Das Thier vermag sich nicht mehr auf den Beinen zu halten, sondern fällt um.
Intercurrirende convulsivische Bewegungen.

3. Stadium: Scheintod.

Völlige Entschlaffung des Körpers.
Pupillen sehr weit.
Der Harn fliesst unwillkürlich ab.
Die Temperatur des Organismus sinkt bei dieser Form der Intoxication.

Es ist jetzt nur noch übrig über die mit Hydrocotarnin an lebenden Fröschen angestellten Versuche zu referiren.

Zunächst lag daran, völlig intacte Frösche mit dem genannten Gifte zu inficiren, um die Zufälle der Intoxication und die Dosis letalis genauer kennen zu lernen.

Auf Grund zahlreicher Intoxicationen überzeugte ich mich, dass 0,1 Gramm salzsaures Hydrocotarnin eingeführt in den Lymphsack gesunder Frösche von 40—50 Gramm Körpergewicht in verhältnissmässig kurzer Zeit den Tod herbeiführen, oder genauer ausgedrückt die Thiere in tiefen Scheintod versetzen. Berechnen wir hiernach die Dosis letalis, so erhalten wir die unglaubliche Menge von 2,0—2,5 Grm. Hydrocotarnin pro Kilogramm Frosch. Diese Dosis ist, leicht ersichtlich, 10mal so gross als die letale Dosis der Kaninchen und doch sterben diese Säuger viel schneller an Hydrocotarnin als die Batrachier, zum Beweise, dass die Receptivität der Arten und Gattungen der Thiere auch für diese Gifte, nämlich für die Opiumstoffe äusserst verschieden ist.

Die Erscheinungen, welche die mit Hydrocotarnin vergifteten Frösche darboten, können aus folgendem Protocolle leicht entnommen werden. Eine grössere Zahl von Protocollen vorzuführen halte ich nicht für nöthig, da der Inhalt aller in hohem Grade übereinstimmend ist.

Weiblicher 46,35 Gramm schwerer Frosch.

5 h. 15 m. Einspritzung einer Lösung von 0,1 Grm. salzsaures Hydrocotarnin in den Lymphsack. — Sitzt danach froschrecht.

19 m. Sitzt noch immer gut. Pupillen weit.

21 m. Convulsivische Bewegungen, dann Tetanus mit unterdrückter Respiration; Augäpfel retrahirt, Vorderbeine über die Brust geschlagen, Zehen der hintern Extremitäten sind fächerförmig ausgebreitet.

25 m. Die Erschlaffung nimmt überhand, die abducirten Vorderbeine bleiben so liegen; Hinterbeine zucken noch

26 m. Augäpfel prominiren wieder; Reflexe an den Augen geschwunden

29 m. Pupillen wieder enger.

31 m. Totale Erschlaffung; seltne, unbedeutende Muskelzuckungen, Respiration ganz unterdrückt.

41 m. Vollständiger Scheintod.

5 h 45 m. Herz wird blossgelegt; 9 Contractionen in 30 Secunden.

6 h. 10 m. 4 Contractionen in 30 Secunden.
7 h. 0 m. 7 „ „ 30 „
8 h. 45 m. 7 „ „ 30 „
12 h. 0 m. 7 „ „ 30 „
9 h. 0 m. Das Herz steht diastolisch still.

Grade so wie die Kaninchen verfallen die mit Hydrocotarnin vergifteten Frösche in Convulsionen (Tetanus Opisthotonus etc.), hernach in Scheintod und endlich den Tod. Während des Scheintods ist das Herz der alleinige in Bewegung befindliche Körpertheil. Bleibt auch dieses endlich stehen, so ist der Frosch ganz todt. Man mag dann die freigelegten Nervi ischiadici so oft prüfen als man will, es gelingt nicht mehr Zuckung in den Gastrocnemii auszulösen.

Da das Herz der mit Hydrocotarnin vergifteten Frösche der zuletzt sterbende Körpertheil ist, so wurden zahlreiche Versuche angestellt, um das Verhalten gerade dieses Organs zu dem Hydrocotarnin kennen zu lernen.

Versuch vom 1. Juni 1872.

Ein kräftiger Frosch wurde auf einer Korkscheibe befestigt und so operirt, dass sein Herz in ein sog. Fenster zu liegen kam. Der Herzbeutel wurde ebenfalls entfernt. Dann wurden die Contractionen des Herzens von 5 zu 5 Minuten gezählt. Nachdem während 30 Minuten immer nur 20 Contractionen in je 30 Secunden bemerkt worden waren, wurde der Frosch mit 0,1 Grm. salzsaures Hydrocotarnin so vergiftet, dass der Stoff in den Lymphsack gebracht wurde. In Zeit von 5 Min. kam bei dem Thiere ein tetanischer Anfall zur Ausbildung, bei dem die Zehen fächerförmig ausgebreitet wurden. Während des Tetanus blieb das Herz eine kurze Weile stehen, dann setzte es seine Contractionen fort und machte in je 30 Secunden 11 Schläge. In der spätern Zeit fiel die Zahl der Contractionen auf 7 und 8 für je 30 Secunden. Die Beobachtung des Herzens wurde 10 Stunden lang fortgesetzt, von 10 zu 10 Minuten wurde dabei die Zahl der Herzcontractionen genau festgestellt. Die mir vorliegende Zahlentafel lässt kaum ein Schwanken der Frequenz der Herzschläge erkennen. Erst am folgenden Tage, also 24 Stunden nach der Einspritzung des Giftes, zeigte sich das Herz stillstehend.

Bei andern in ganz analoger Weise behandelten Fröschen kam das Herz nicht so schnell zum Stillstand, sondern es schlug 36, ja 48, ja selbst 60 Stunden lang fort.

Gründe, deren Erörterung zu weit führen würde, bestimmten mich Frösche mit Muscarin zu vergiften und ihre Heilung mit Hydrocotarnin zu versuchen. Die Resultate dieser Arbeit können in Kürze so ausgedrückt werden. Injicirt man etwas Muscarinlösung unter die Haut des Oberschenkels eines lebenden Frosches, dessen Herz in ein Fenster gelegt wurde, so sieht man dieses bald stillstehen und zwar in der förmlichsten Diastole. Lässt man jetzt auf das Herz eine schwache Hydrocotarninlösung einwirken, so fängt das genannte Organ wieder an zu schlagen, grade so als wäre es mit einer schwachen Lösung von schwefelsaurem Atropin behandelt worden. Zur Illustration dieser Verhältnisse gebe ich noch eins der interessantesten Protocolle:

31. Mai 1872.

11 h.	30 m.	Das Herz eines kräftigen Frosches wird blossgelegt und macht jetzt 13 Contractionen in je 30 Secunden.
	40 m.	In den rechten Oberschenkel wird etwas Muscarinlösung injicirt.
	42 m.	Das Herz steht vollständig diastolisch still.
	42½ m.	Dasselbe wird mit einer schwachen Lösung von salzsaurem Hydrocotarnin befeuchtet. Es fängt sofort an zu schlagen.
	43 m.	13 Contractionen in 30 Secunden.
	45 m.	16 „ „ 30 „
	47 m.	Tetanus mit fächerförmiger Ausbreitung der Zehen.
	48 m.	12 Contractionen in 30 Secunden.
	52 m.	10 „ „ 30 „
	56 m.	8 „ „ 30 „
12 h.	2 m.	7 „ „ 30 „
	3 m.	7 „ „ 30 „

Das durch Muscarin zum Stillstand gebrachte Froschherz wird durch zugebrachte Codeïnlösung wieder in Bewegung gesetzt und zum Fortpulsiren gebracht.

Thesen.

I.

Das Apomorphin ist das beste Emeticum.

II.

Der Eintritt von Luft in die Venen ist bei den betreffenden chirurgischen Operationen nicht als Todesursache anzusehen.

III.

Die Diagnose der Zwillingsschwangerschaft ist unsicher.

IV.

Der Harnstoff ist ein Gift.

Ferdinand August Falck, Sohn des Professor Dr. C. Ph. Falck, geboren am 28. Mai 1848 zu Marburg, besuchte von Ostern 1858 bis ebendahin 1867 das Gymnasium daselbst und widmete sich nach Absolvirung des Maturitätsexamens zuerst dem Studium der Mathematik und Naturwissenschaften, später dann dem der Medicin. Am 24. April 1869 bestand er das tentamen physicum. Ostern 1870 bezog er die Universität Berlin. Während des Krieges vom 14. August 1870 bis 1. Mai 1871 war er als assistirender Arzt in dem Reserve-Baracken-Lazareth No. I. auf dem Tempelhoferfelde bei Berlin thätig. Dann kehrte er nach Marburg zurück, unterzog sich daselbst im Prüfungssemester $18^{71}/_{72}$ der medicinischen Staatsprüfung, deren Schlussexamen er am 11. Mai 1872 und das Examen rigorosum am 2. August 1872 bestand.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen und Kliniken der Herrn Professoren und Doctoren:

Bardeleben, Beneke, Carius, Claus, Dohrn, v. Drach, Falck, Frerichs, Hessel, Heusinger, Hüter, v. Langenbeck, Langhans, Lieberkühn, Mannkopff, Martin, Melde, Nasse, Roser, Schmidt, Virchow, Wagener und Waldenburg.

Allen diesen Herrn und den Herrn Geh. Medicinalrath Professor Dr. Esmarch in Kiel, Sanitätsrath Dr. Kristeller, Dr. Fellenberg und Sanitätsrath Dr. Tobold in Berlin, seinen Vorgesetzten im Lazareth, ist er zu grossem Danke verpflichtet, den er hiermit öffentlich ausspricht.